

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION CONCERNING SUBMISSION OR TRANSMITTAL OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

RÖHM GMBH & CO KG
Patente
Kirschenallee
64293 Darmstadt
ALLEMAGNE

Date of mailing (day/month/year) 06 March 2001 (06.03.01)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 10011958/PAT/WeS/GI	
International application No. PCT/EP01/01108	
International publication date (day/month/year) Not yet published	
Applicant RÖHM GMBH & CO. KG et al	International filing date (day/month/year) 02 February 2001 (02.02.01) Priority date (day/month/year) 10 March 2000 (10.03.00)

- The applicant is hereby notified of the date of receipt (except where the letters "NR" appear in the right-hand column) by the International Bureau of the priority document(s) relating to the earlier application(s) indicated below. Unless otherwise indicated by an asterisk appearing next to a date of receipt, or by the letters "NR", in the right-hand column, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
- This updates and replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents.
- An asterisk(*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b). In such a case, **the attention of the applicant is directed** to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
- The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which was not received by the International Bureau or which the applicant did not request the receiving Office to prepare and transmit to the International Bureau, as provided by Rule 17.1(a) or (b), respectively. In such a case, **the attention of the applicant is directed** to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

<u>Priority date</u>	<u>Priority application No.</u>	<u>Country or regional Office or PCT receiving Office</u>	<u>Date of receipt of priority document</u>
10 Marc 2000 (10.03.00)	100 11 447.4	DE	21 Febr 2001 (21.02.01)

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41-22) 740.14.35

Authorized officer

N. Wagner

Telephone No. (41-22) 338.83.38

This Page Blank (uspto)

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTICE INFORMING THE APPLICANT OF THE COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION TO THE DESIGNATED OFFICES

(PCT Rule 47.1(c), first sentence)

To:

RÖHM GMBH & CO KG
Patente
Kirschenallee
64293 Darmstadt
ALLEMAGNE

EINGANG

2001 SEP. 28

Patentabteilung

- Ø nat. Anwälte

- PV

- Ø Erfinder, PH - FEA, DOK

Date of mailing (day/month/year) 20 September 2001 (20.09.01)		IMPORTANT NOTICE	
Applicant's or agent's file reference 10011958/PAT/WeS/GI			
International application No. PCT/EP01/01108	International filing date (day/month/year) 02 February 2001 (02.02.01)	Priority date (day/month/year) 10 March 2000 (10.03.00)	
Applicant RÖHM GMBH & CO. KG et al			

1. Notice is hereby given that the International Bureau has communicated, as provided in Article 20, the international application to the following designated Offices on the date indicated above as the date of mailing of this Notice:
KP, KR, US

In accordance with Rule 47.1(c), third sentence, those Offices will accept the present Notice as conclusive evidence that the communication of the international application has duly taken place on the date of mailing indicated above and no copy of the international application is required to be furnished by the applicant to the designated Office(s).

2. The following designated Offices have waived the requirement for such a communication at this time:

AE, AG, AL, AM, AP, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EA, EE, EP, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OA, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU,

The communication will be made to those Offices only upon their request. Furthermore, those Offices do not require the applicant to furnish a copy of the international application (Rule 49.1(a-bis)).

3. Enclosed with this Notice is a copy of the international application as published by the International Bureau on 20 September 2001 (20.09.01) under No. WO 01/68767

REMINDER REGARDING CHAPTER II (Article 31(2)(a) and Rule 54.2)

If the applicant wishes to postpone entry into the national phase until 30 months (or later in some Offices) from the priority date, a demand for international preliminary examination must be filed with the competent International Preliminary Examining Authority before the expiration of 19 months from the priority date.

It is the applicant's sole responsibility to monitor the 19-month time limit.

Note that only an applicant who is a national or resident of a PCT Contracting State which is bound by Chapter II has the right to file a demand for international preliminary examination.

REMINDER REGARDING ENTRY INTO THE NATIONAL PHASE (Article 22 or 39(1))

If the applicant wishes to proceed with the international application in the national phase, he must, within 20 months or 30 months, or later in some Offices, perform the acts referred to therein before each designated or elected Office.

For further important information on the time limits and acts to be performed for entering the national phase, see the Annex to Form PCT/IB/301 (Notification of Receipt of Record Copy) and Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer J. Zahra
Facsimile No. (41-22) 740.14.35	Telephone No. (41-22) 338.83.38

This Page Blank (uspto)

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
20. September 2001 (20.09.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/68767 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C08L 33/06,
A61K 9/20, 9/32

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/01108

(22) Internationales Anmeldedatum:
2. Februar 2001 (02.02.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
100 11 447.4 10. März 2000 (10.03.2000) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): RÖHM GMBH & CO. KG [DE/DE]; Kirschenallee,
64293 Darmstadt (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): MEIER, Christian
[DE/DE]; Kolbeweg 35, 64295 Darmstadt (DE). EISELE,
Johanna [DE/DE]; Kleiststr. 22, 64291 Darmstadt
(DE). SCHNABEL, Michael [DE/DE]; Danziger Str. 2,
64584 Biebesheim (DE). SCHULTES, Klaus [DE/DE];
Heinrich-von-Brentano-Str. 17, 65197 Wiesbaden (DE).
GRIMM, Stefan [DE/DE]; Honchheimer Str. 118, 67547

Worms (DE). PETEREIT, Hans-Ulrich [DE/DE]; Hän-
delstrasse 40, 64291 Darmstadt (DE). SÜFKE, Thomas
[DE/DE]; Elisabethenstrasse 5, 64390 Erzhäusen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU,
CZ, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR,
HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR,
LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ,
NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM,
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: DISPERSION COMPRISING A NON-IONIC EMULSIFIER

(54) Bezeichnung: DISPERSION MIT NICHTIONISCHEM EMULGATOR

(57) Abstract: The invention relates to a dispersion that is suitable for the use as a coating and binding means for forms of medica-
ments. The inventive dispersion has a solids content of 10 to 70 wt. % and consists of a) 90 to 99 wt. % of a methacrylate copolymer
which consists of at least up to 90 wt. % of (meth)acrylate monomers and detects a glass temperature T_g of 20 °C to +20 °C accord-
ing to the DSC method, whereby said monomers have neutral radicals. Said dispersion also consists of 1-10 wt. % of a non-ionic
emulsifier having an HLB value of 15.2 to 17.3.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft eine Dispersion, geeignet zur Verwendung als Überzugs- und Bindemittel für Arz-
neiformen, mit einem Feststoffgehalt von 10-70 Gew.-% bestehend aus a) 90 bis 99 Gew.-% eines Methacrylat-Copolymeren, das
zu mindestens zu 90 Gew.-% aus (Meth)acrylat-Monomeren mit neutralen Resten besteht und eine Glasstemperatur T_g von -20 °C
bis +20 °C nach der DSC-Methode bestimmt und b) 1-10 Gew.-% eines nichtionischen Emulgators mit einem HLB-Wert von 15,2
bis 17,3.

WO 01/68767 A1

This Page Blank (uspto)

Dispersion mit nichtionischem Emulgator

Die Erfindung betrifft das Gebiet der Dispersionen und deren Verwendung als Überzugs- und Bindemittel für Arzneiformen.

Stand der Technik

Die Verwendung von sogenannten neutralen Methacrylat-Copolymeren, das heißt Methacrylat-Copolymeren, die zum überwiegenden Teil aus (Meth)acrylat-Monomeren mit neutralen Resten, wie Methylmethacrylat oder Ethylacrylat, bestehen, als Überzugs- und Bindemittel für Arzneiformen mit verzögerter Wirkstofffreisetzung ist seit langem bekannt.

Verwendungen in Mischungen mit anionischen Dispersionen sind beschrieben z. B. in EP-A 152 038, EP-A 208 213 oder EP-A 617 972.

Die neutralen Methacrylat-Copolymere werden heutzutage bevorzugt als Dispersionen verwendet. Derartige Dispersionen werden durch Emulsionspolymerisation hergestellt und enthalten deshalb einen herstellungsbedingt einen Emulgator, der auch die Stabilität der erhaltenen Dispersion als solche bewirkt. In der fertigen Arzneiform beeinflusst der enthaltene Emulgator zudem die Wirkstofffreisetzungsscharakteristik.

Durch den Verwendungszweck in Arzneimitteln und da die Copolymere aufgrund der Monomerzusammensetzung keine oder nur geringe Ladungen aufweisen, ist die Auswahl geeigneter Emulgatoren sehr eingeschränkt.

Göpferich und Lee beschreiben in "*The influence of endogenous surfactant on the structure and drug-release properties of Eudragit NE30D-matrices*", Journal of Controlled Release 18 (1992), S. 133 - 144, daß ein in der Dispersion enthaltener Emulgator vom Typ Nonylphenol Probleme bei der Wirkstofffreisetzung von überzogenen Arzneiformen verursacht. Die Autoren beschreiben eine anisotrope Struktur in aus der Dispersion erhaltenen Copolymer-Filmen. Dabei kommt es sowohl in wirkstofffreien und auch in wirkstoffhaltigen Filmen in Abhängigkeit von der Lagerungsdauer und dem Wirkstoffgehalt zu einer Phasenseparation und zu einer Kristallisation des Emulgators. Diese bewirken offensichtlich Ungleichmäßigkeiten bei der Freisetzung des Wirkstoffs Clenbuterol. Entfernt man den Emulgator aus gefriergetrocknetem Copolymer durch Auswaschen mit Wasser, so wird bei dem gereinigten Copolymer eine gleichmäßige wenn auch verlangsamte Wirkstofffreisetzung beobachtet.

DE-A 195 03 099 beschreibt ein Verfahren zur Herstellung wäßriger Polymerisatdispersionen nach der Methode der radikalischen wäßrigen Emulsionspolymerisation in Gegenwart eines nichtionischen Emulgators. Als nichtionische Emulgatoren sind solche geeignet, deren Trübungspunkt unterhalb der Polymerisationstemperatur liegt. Eine Vielzahl geeigneter Verbindungen wird aufgeführt, u.a. auch Nonylphenol-Emulgatoren.

Aufgabe und Lösung

Es wurde als Aufgabe gesehen, Dispersionen des Standes der Technik, enthaltend Methacrylat-Copolymere mit geringen oder keinen Anteilen an Monomeren mit ionischen Resten dahingehend zu verbessern, daß unter Beibehaltung der Stabilität der Dispersion und ihrer Teilchengrößenverteilung, sich daraus Arzneimittelformulierungen herstellen lassen, bei denen eine

Phasenseparation unter Ausbildung von Kristallstrukturen durch den Emulgator unterbleibt. Dabei sollen die Wirkstofffreisetzungsscharakteristik und sonstige z. B. mechanische Eigenschaften nicht zum Nachteil verändert werden.

Die Aufgabe wurde gelöst durch eine

Dispersion, geeignet zur Verwendung als Überzugs- und Bindemittel für Arzneiformen, mit einem Feststoffgehalt von 10 - 70 Gew.-% bestehend aus

- a) 90 bis 99 Gew.-% eines Methacrylat-Copolymeren, das zu mindestens zu 90 Gew.-% aus (Meth)acrylat-Monomeren mit neutralen Resten besteht und eine Glastemperatur T_g von $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ bis $+20\text{ }^{\circ}\text{C}$ bestimmt nach der DSC-Methode (ISO 11357) aufweist und
- b) 1 - 10 Gew.-% eines nichtionischen Emulgators mit einem HLB-Wert von 15,7 bis 16,2.

Ausführung der Erfindung

Methacrylat-Copolymer

Die erfindungsgemäße Dispersion enthält 90 - 99 Gew.-% bezogen auf den Feststoffanteil eines Methacrylat-Copolymers.

Das Methacrylat-Copolymer besteht mindestens zu 90, insbesondere 95, bevorzugt zu 97, insbesondere zu 99, besonders bevorzugt zu 100 Gew.-% aus (Meth)acrylat-Monomeren mit neutralen Resten, insbesondere C_1 - bis C_4 -Alkylresten.

Geeignete Monomere sind z. B. Methylmethacrylat, Ethylmethacrylat, Butylmethacrylat, Methylacrylat, Ethylacrylat, Butylacrylat. Bevorzugt sind Methylmethacrylat, Ethylacrylat und Methylacrylat.

In geringen Anteilen, zu höchstens 10, bevorzugt höchstens 5, besonders bevorzugt höchstens 3 oder höchstens 1 Gew.-% können Methacrylatmonomere mit anionischen Resten, z. B. Methacrylsäure, enthalten sein.

Das Methacrylat-Copolymer weist eine Glastemperatur T_g von $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ bis $+20\text{ }^{\circ}\text{C}$, bevorzugt $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ bis $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, bestimmt nach der DSC-Methode (ISO 11357) auf.

Ein typisches Methacrylat-Copolymer kann z. B. aus 25 - 35 Gew.-% Methylmethacrylat und 75 bis 65 Gew.-% Ethylacrylat aufgebaut sein.

Erfindungsgemäß können die an sich neutralen Polymere geringe Mengen Methacrylsäure enthalten, die zwar die Wasserunlöslichkeit des Polymeren praktisch nicht verändern, jedoch die Quellung beeinflussen können und eine pH-abhängige Steuerung der Permeabilität erlauben.

Emulgatoren

Die erfindungsgemäße Dispersion enthält 1 bis 10, bevorzugt 2 bis 8, besonders bevorzugt 4 bis 6 Gew.-% bezogen auf den Feststoffanteil eines nichtionischen Emulgators mit einem HLB-Wert von 15, 7 bis 16,2.

Emulgatoren kontrollieren den Ablauf des Emulsionspolymerisationsverfahrens, in dem sie die kettenaufbauende Reaktion der emulgierten Monomere in der Wasserphase ermöglichen. Sie sind daher ein für die Herstellung notwendiger Hilfsstoff und bestimmend für die Eigenschaften der Dispersion. Sie können üblicherweise nicht ausgetauscht werden, ohne relevante Eigenschaften der Dispersion grundlegend zu verändern.

Der HLB-Wert ist ein 1950 von Griffin eingeführtes Maß der Hydrophilie bzw. Lipophilie von nichtionischen Tensiden. Er läßt sich experimentell durch die Phenol-Titrationsmethode nach Marszall bestimmen; vgl. "Parfümerie, Kosmetik", Band 60, 1979, S. 444 - 448; weitere Literaturhinweise in Römpp, Chemie-Lexikon, 8.Aufl. 1983, S.1750. Siehe weiterhin z. B. US 4 795 643 (Seth)).

Ein HLB-Wert (Hydrophile/Lipophile Balance) läßt sich nur bei nicht ionischen Emulgatoren exakt bestimmen. Bei anionischen Emulgatoren kann dieser Wert rechnerisch ermittelt werden, liegt jedoch praktisch immer über oder weit über 20.

Die HLB-Werte der Emulgatoren haben einen deutlichen Einfluß auf die Auskristallisation des Emulgators. Im Idealfall liegen diese Werte zwischen 15, 7 und 16,2. Oberhalb des beanspruchten Bereiches kristallisieren die Emulgatoren nach dem Trocknen aus. Emulgatoren mit einem HLB-Wert unterhalb des beanspruchten Bereiches können die Dispersion nicht

ausreichend stabilisieren was an starker Koagulatbildung zu erkennen ist. Die HLB Werte wurden entweder der Literatur (Fiedler: Lexikon der Hilfsstoffe) entnommen bzw. nach W. C. Griffin (Sonderdruck aus Parfümerie und Kosmetik 64, 311-314, 316 (1983); Hüthig Verlag, Heidelberg / Pharmind Ind. 60 Nr.1 (1998); Dielektrizitätsthermoanalyse) berechnet.

Der Emulgator soll toxikologisch unbedenklich und daher bevorzugt nichtionisch Emulgatoren sein.

Geeignete Emulgatorklassen sind ethoxylierte Fettsäureester oder -ether, ethoxylierte Sorbitanether, ethoxylierte Alkylphenole, Glycerin- oder Zuckerester oder Wachsderivate

Geeignete Emulgatoren sind zum Beispiel Polyoxyethylenglycerinmonolaurat, Polyoxyethylenglycerinmonostearat, Polyoxyethylen-20-cetylstearat, Polyoxyethylen-25-cetylstearat, Polyoxyethylen(25)oxypropylenmonostearat, Polyoxyethylen-20-sorbitanmonopalmitat, Polyoxyethylen-16-tert.oktylphenol, Polyoxyethylen-20-cetylether, Polyethylenglykol(1000)monocetylether, ethoxyliertes Rizinusöl, Polyoxyethylensorbitol-Wollwachs-Derivate, Polyoxyethylen(25)propylenglykolstearat und Polyoxyethylensorbitester

Bevorzugt sind Polyoxyethylen-25-cetylstearat, Polyoxyethylen-20-sorbitanmonopalmitat, Polyoxyethylen-16-tert.oktylphenol und Polyoxyethylen-20-cetylether.

Herstellung der Dispersion

Die neue Dispersion wird in an sich bekannter Weise durch wäßrige Emulsionspolymerisation im Batch- oder im Zulaufverfahren, halbkontinuierlich oder auch kontinuierlich gewonnen (s. dazu z.B. DE 195 03 099 A1).

Die radikalische Polymerisation der Monomeren in Gegenwart des Emulgators erfolgt mittels radikalbildender wasserlöslicher Polymerisationsinitiatoren, bei denen die Radikalbildung thermisch oder über Redoxprozesse erfolgen kann. Gegebenenfalls werden Molekulargewichts-Regler zur Einstellung der Molmassen zugesetzt. Emulsionspolymerisate werden üblicherweise in Konzentrationen zwischen 10 und 70 Gew.% hergestellt. Günstig ist ein Feststoffgehalt von 30 - 50 Gew.%. Die diskontinuierliche Herstellung erfolgt in der Regel in Rührkessel-Reaktoren.

Zur Herstellung werden bei einer einfachen Batchherstellung alle Monomeren gemäß der gewünschten Copolymerzusammensetzung zusammen mit dem Emulgator, Initiatoren, Reglern und sonstigen Hilfsmitteln zusammen mit Wasser in einem Reaktionskessel vorgelegt und darin gelöst bzw. dispergiert. Durch Aktivierung des Starters (Erhöhung der Temperatur, Zugabe des Redoxmittels) wird die polymere Kettenreaktion initiiert und durchgeführt. Hierbei bilden sich die bekannten aus Polymerketten bestehenden Latexteilchen aus.

Der Dispersion können Antischaumemulsion und Stabilisatoren zugegeben werden.

Verwendungen

Die neuen Überzugsmittel können in entsprechender Weise wie andere bekannte wäßrige Überzugsmittel auf Acrylatbasis verarbeitet werden. Am gebräuchlichsten sind Überzüge auf 0,1 bis 3 mm große Partikel nach dem Wirbelschichtverfahren. Übliche Zusätze, wie Pigmente, Füllstoffe, Verdickungsmittel, Entschäumungsmittel, Konservierungsmittel usw. können in gebräuchlichen Mengen mitverwendet werden.

Überzüge können auf Tabletten, Kapseln, Dragees, Granulaten oder Kristallen erzeugt werden. Auch die Bildung von Matrix-Tabletten oder -Granulaten ist möglich. Bevorzugte Verarbeitungstemperaturen liegen im Bereich von 20 bis 40°C. Geeignete Filmdicken betragen 10 bis 80 Mikrometer.

Nach dem Mechanismus der Wirkstoffabgabe durch Diffusion kann mittels des Überzugsfilms nicht nur im Magen-Darm-Trakt, sondern auch in anderen Körperhöhlen, Geweben, Blutbahnen und den Lebensräumen von Tieren und Pflanzen genutzt werden, um dort im Zusammenhang verzögerte Freisetzung von Wirkstoffen herbeizuführen. Beispiele sind Filme, die mit Kathetern in die Blutbahn eingebracht werden, Implantate von Tierarzneimitteln.

Ebenso wie mit anderen wäßrigen Überzugsmitteln können Schichten von mehrlagigen Überzugssystemen erzeugt werden. Beispielsweise kann ein Kern, der z.B. basische oder wasserempfindliche Wirkstoffe enthält, mit einer Isolierschicht aus einem anderen Überzugsmaterial, wie Celluloseether, Celluloseester, kationische Polymethacrylate (wie EUDRAGIT® E 100, -RL 100, RS 100, Röhm GmbH), versehen werden, bevor das erfindungsgemäße Überzugsmittel aufgetragen wird. Ebenso können anschließend weitere Überzüge, beispielsweise mit geruchs- oder geschmacksmaskierender Wirkung oder mit ansprechender Farb- oder Glanzwirkung, aufgebracht werden.

Die Freisetzungs-Charakteristik von Arzneimittelüberzügen in vitro wird nach USP üblicherweise mit künstlichem Magensaft (0,1N HCl) und künstlichem Darmsaft (pH 6,8) geprüft.

Weitere Anwendungen sind folgender Literatur beschrieben:

Bauer, Lehmann, Osterwald, Rothgang: Coated Dosage Forms, CRC Press LLC, Boca Raton, Florida, Medpharm Scientific Publishers, Stuttgart 1998

I. Ghebre-Sellassie, Multiparticulate Oral Drug Delivery, Marcel Dekker, Inc. New York, Basel, Hong Kong, 1994

Sprühaufträge aus Mischungen mit anderen Dispersionen:

K. Lehmann, D. Dreher: Mixtures of Aqueous Polymethacrylate Dispersions for Drug Coating, Drugs made in Germany 31 101-102 (1988)

Matrixtabletten über Feuchtgranulation

K. Lehmann, H.-U. Petereit, Verwendung wäßriger Poly(meth)acrylat-Dispersionen für die Herstellung von Matrixtabletten, Acta Pharm. Technol. 34(4)189-195 (1988)

J. McGinity, Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms, 2nd Edition, Marcel Dekker, Inc. New York, Basel, Hong Kong, 1996

Zerfallende Retardtabletten

K. Lehmann, H.-U. Petereit, D. Dreher, Schnellzerfallende Tabletten mit gesteuerter Wirkstoffabgabe, Pharm. Ind. 55,(10) 940-947 (1993)

K. Lehmann, H.-U. Petereit, D. Dreher, Fast Disintegrating Controlled Release Tablets from Coated Particles, Drug Made in Germany 37(2), 53-60(1994)

R. Bodmeier, Tableting of Coated Pellets Eur. J. Phar and Biopharm. 43 1-8(1997)

(Trans)dermale Therapiesysteme

- Heilmann, K. : Therapeutische Systeme, Ferdinand Euler Verlag, Stuttgart, S. 52 -57.

- Brandau, R. und Lippold, B. H. (1982) : Dermal and Transdermal Absorption. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, S. 171 - 200.

H.-U. Petereit, 3rd European Congress of Biopharmaceutics and Pharmacokinetics-Proceed. Vol. I, 84-93(1987)

Verwendung des Feststoffs:

Der aus den erfindungsgemäßen Dispersionen durch Trocknung, Koagulation oder Abquetschextrusion gewonnene Feststoff kann folgendermaßen eingesetzt werden:

Extrusion: Ggf. nach Abmischen mit Hilfsstoffen und/oder Wirkstoffen zu Granulaten, Folien u. ä..

Spritzguß: Gemäß der neue Spritzgußanmeldung zu Hohlkörpern und monolithischen Trägern

Auflösung: Das Polymerisat ist in gebräuchlichen Lösungsmitteln wie kurzkettige Alkohole oder Ketonen löslich. Solche Lösungen lassen sich in übliche Beschichtungsverfahren einsetzen.

Vorteilhafte Wirkungen der Erfindung

Die erfindungsgemäßen Dispersionen werden als Binde- und Bindemittel in der Arzneimittelherstellung eingesetzt. Primär müssen also die für diesen Effekt notwendigen physikalisch chemischen Eigenschaften erreicht werden (s. Beispiel 4 und 5). Insbesondere ist dabei eine sichere Filmbildung bei Temperaturen unter 10°C vorteilhaft, sodass eine Verarbeitung ohne Weichmacherzusatz möglich ist. Die reproduzierbare Koaleszenz der Latexpartikeln erlaubt die Formulierung von Retardarzneiformen.

Wenn die oben beschriebene Kristallisation von Emulgatoren auf tritt, stellt sie eine erhebliche Qualitätsminderung von Arzneimitteln dar. Im Sinne der Arzneimittelsicherheit sollte also die Auskristallisation der Emulgatoren nach dem Trocknen verhindert werden. Dieser Effekt wird offensichtlich durch strukturbedingte Wechselwirkung des Emulgators mit dem Polymer erreicht. Die erfindungsgemäßen Dispersionen erlauben also die Entwicklung verlässlicherer Retardarzneiformen.

Die Erfindung eignet sich insbesondere für die Bereitstellung von Arzneiformen enthaltend die unten stehenden Wirkstoffe.

Therapeutische Kategorien:

Analgetika, Antirheumatika, Antiallergika, Antiarrhythmika,
Betarezeptorenblocker, Calciumkanalblocker, Hemmstoffe des Renin-
Angiotensin-Systems, Broncholytika/Antiasthmatika Cholinergika Diuretika
Durchblutungsfördernde Mittel Gichtmittel Grippemittel Koronarmittel
Lipidsenker Magen-Darmmittel Psychopharmaka

Thrombozytenaggregationshemmer Urologika Venetherapeutika Vitamine und Mineralien

Wirkstoffe

Morphin und dessen Derivate, Tramadol, Acetylsalicylsäure, Diclofenac, Indometacin, Lonazolac, Ibuprofen, Ketoprofen, Propyphenazon, Naproxen, Paracetamol, Flurbiprofen, Dimetinden, Chinidin, Metoprolol, Propranolol, Oxprenolol, Pindolol, Atenolol, Metoprolol, Disopyramid, Verapamil, Diltiazem, Gallopamil, Nifedipin, Nicardipin, Nisoldipin, Nimodipin, Amlodipin, Theophyllin, Salbutamol, Terbutalin, Ambroxol, Aminophyllin, Cholintheophyllinat, Pyridostigmin, Piretanid, Furosemid, Pentoxifyllin, Naftidrofuryl, Buflomedil, Xantinolnicotinat, Bencyclan, Allopurinol, Norephedrin, Clorphenamin, Isosorbidmononitrat, Isosorbiddinitrat, Glyceroltrinitrat, Molsidomin, Bezafibrat, Fenofibrat, Gemfibrozil, Cerivastatin, Pravastatin, Fluvastatin, Lovastatin, Atorvastatin, Simvastatin, Xantinol, Metoclopramid, Amitriptylin, Dibenzepin, Venlafaxin, Thioridazin, Oxazepam, Lithium, Nitrofurantoin, pflanzliche Trockenextrakt, Ascorbinsäure und Kalium und deren pharmazeutisch verwendete Salze.

BEISPIELE

Untersuchungsmethoden:

Feststoffgehalt: 1 g Dispersion wird in einem Ofen über 3 Stunden bei 110°C gemäß Pharm. Eur. 2.2.32 Methode d getrocknet.

pH-Wert : Bestimmt nach Pharm. Eur. Methode 2.2.3.

Dynamische Viskosität: Bestimmt mit einem Brookfield Viskosimeter (UL Adapter / 30 min^{-1} / 20°C)

Teilchengröße: Bestimmt aus verdünnter Dispersion mit einem Nanosizer (Fa. Coulter).

Koagulatanteil: Über ein genau gewogenes Sieb mit 0.09 mm Maschenweite (mesh no. 90, ISO) werden 100 g Dispersion gegeben und mit gereinigtem Wasser nachgewaschen, bis der Durchlauf klar ist. Sieb und Rückstand werden bei 105°C bis zur Gewichtskonstanz getrocknet und genau gewogen. Die Gewichts Differenz wird als % der untersuchten Dispersionsmenge berechnet.

Kristallisation des Emulgators:

Es werden ca. 0,3g Dispersion auf einen Objektträger gegeben und bei $<10^\circ\text{C}$ für mind. 12 h getrocknet. Die Kristallisation des Emulgators im getrockneten Film wird anschließend unter einem Polarisationsmikroskop bei 400-facher Vergrößerung überprüft. Die Kristallbildung ist an den farbigen Lichtdoppelbrechungen zu sehen, amorphe Bereiche sind dunkel erkennbar.

1. - 5. Variation der Polymerzusammensetzung

Zur Herstellung der Dispersion werden in einem Reaktionskessel 55,0kg Wasser vorgelegt und darin 328 g Polyoxyethylen-20-cetylether gelöst. Nach dem Lösevorgang werden die Monomere gemäß Tabelle 16,6kg Ethylacrylat, 7,1kg Methylmethacrylat und 0,3kg Methacrylsäure zugegeben und bei 30°C emulgiert.

Zum Starten der Reaktion werden die wasserlöslichen Initiatoren (0,22g Eisen(II)-sulfat gelöst in 160g Wasser, 22,0g Ammoniumperoxodisulfat und 30,8g Natriumdisulfit, jeweils gelöst in 320g Wasser) zugegeben. Nach

Erreichen der Temperaturspitze wird der Ansatz abgekühlt. Bei ca. 50°C werden 754g Emulgator gemäß Tabelle zur Nachstabilisierung zugegeben. Nach Erreichen von 40°C werden zur Nachreaktion 6,7g Ammoniumperoxodisulfat, gelöst in 160g Wasser zugesetzt und die Dispersion filtriert und anschließend desodoriert.

Bsp.	Ethylacrylat [Teile]	Methymeth- acrylat [Teile]	Methacryl- säure [Teile]	Feststoff- gehalt [%]	pH- Wert	dynamische Viskosität [mPa*s]	Teil- chen- größe r_{NS} [nm]	Kristalli- sation des Emulgators
1	70	30	0	30,6	2,7	< 50	60,3	nein
2	69	30	1	30,9	8,3	< 50	76,0	nein
3	68	29	3	30,6	2,8	< 50	57,5	nein
4	66	29	5	30,7	2,7	< 50	61,8	nein
5	63	27	10	30,3	2,6	< 50	89,0	nein

6-15. Variation des Emulgators

Zur Herstellung der Dispersion werden in einem Reaktionskessel 55,0kg Wasser vorgelegt und darin 328g Emulgator gemäß Tabelle gelöst. Nach dem Lösevorgang werden 16,6kg Ethylacrylat, 7,1kg Methylmethacrylat und 0,3kg Methacrylsäure zugegeben und bei 30°C emulgiert.

Zum Starten der Reaktion werden die wasserlöslichen Initiatoren (0,22g Eisen(II)-sulfat gelöst in 160g Wasser, 22,0g Ammoniumperoxodisulfat und 30,8g Natriumdisulfit, jeweils gelöst in 320g Wasser) zugegeben. Nach Erreichen der Temperaturspitze wird der Ansatz abgekühlt. Bei ca. 50°C

werden 754g Emulgator gemäß Tabelle zur Nachstabilisierung zugegeben.
Nach Erreichen von 40°C werden zur Nachreaktion 6,7g
Ammoniumperoxodisulfat, gelöst in 160g Wasser zugesetzt und die Dispersion
filtriert und anschließend desodoriert.

Bsp.	Emulgatoren	HLB-Wert	Feststoff- gehalt [%]	pH-Wert	dynamische Viskosität [mPa*s]	Teilchen- größe r _{ns} [nm]	Koagulat gehalt [%]	Kristallisation des Emulgators
6	Polyoxyethylen-100- isononylphenol	19,1	50,4	2,5	6800	81	<0,5	ja
7	Polyoxyethylen-100- stearyl ether	18,8	50,6	2,4	760	88	n.b.	ja
8	Polyoxyethylen-50- nonylphenol	18,3	50,2	2,7	1225	76	0,04	ja
9	Polyoxyethylen-35- nonylphenol	17,5	51,7	n.b.	n.b.	72	0,1	ja
10	Polyoxyethylen-25- cetylstearat	16,2	48,7	2,6	200	77	0,2	nein
11	Polyoxyethylen-20- sorbitanmonopalmitat	16,0	45,5	2,7	n.b.	112	n.b.	nein
12	Polyoxyethylen-16- tert. oktylphenol	15,8	50,6	2,5	2800	90	0,06	nein
13	Polyoxyethylen-20- cetyl ether	15,7	50,5	2,5	350	82	0,06	nein
14	Polyoxyethylen-20- sorbitanmonostearat	15,6	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	>10	n.b.*
15	Polyoxyethylen-20- sorbitanmonooleat	15,3	47,7	2,6	480	91	8,21	n.b.*

*) wegen Koagulation

16.- 18 Variation des Herstellungsverfahrens

16. Dispersionsherstellung über Emulsionspolymerisation im Einstufenbatchverfahren

Zur Herstellung der Dispersion werden in einem Reaktionskessel 55,0kg Wasser vorgelegt und darin 328g Polyoxyethylen-20-cetylerther gemäß Tabelle gelöst. Nach dem Lösevorgang werden 16,6kg Ethylacrylat, 7,1kg Methylmethacrylat und 0,3kg Methacrylsäure zugegeben und bei 30°C emulgiert.

Zum Starten der Reaktion werden die wasserlöslichen Initiatoren (0,22g Eisen(II)-sulfat gelöst in 160g Wasser, 22,0g Ammoniumperoxodisulfat und 30,8g Natriumdisulfit, jeweils gelöst in 320g Wasser) zugegeben. Nach Erreichen der Temperaturspitze wird der Ansatz abgekühlt. Bei ca. 50°C werden 754g Emulgator gemäß Tabelle zur Nachstabilisierung zugegeben. Nach Erreichen von 40°C werden zur Nachreaktion 6,7g Ammoniumperoxodisulfat, gelöst in 160g Wasser zugesetzt und die Dispersion filtriert und anschließend desodoriert.

17. Dispersionsherstellung Dispersion über Emulsionspolymerisation in einem doppelten Batchverfahren

Für den 1. Batch der Dispersion werden in einem Reaktionskessel 23,0kg Wasser vorgelegt und darin 512g Emulgator gemäß Tabelle gelöst. Nach dem Lösevorgang werden 8,30kg Ethylacrylat, 3,55kg Methylmethacrylat und 0,14kg Methacrylsäure zugegeben und bei 30°C emulgiert.

Zum Starten der Reaktion werden die wasserlöslichen Initiatoren (0,22g Eisen(II)-sulfat, 11,0g Ammoniumperoxodisulfat und 15,4g Natriumdisulfit,

jeweils gelöst in 160g Wasser) zugegeben. Nach Erreichen der Temperaturspitze wird der Ansatz auf 50°C abgekühlt.

Für den 2. Batch werden dem 1. Batch werden 570g Emulgator zugegeben und das Gemisch 30 Minuten gerührt. Anschließend wird analog dem 1. Batch die selbe Menge Monomere zugefügt, 10 Minuten gerührt und die Initiatoren (11,0g Ammoniumperoxodisulfat und 15,4g Natriumdisulfit, jeweils gelöst in 160g Wasser) zugegeben. Nach Reaktionsende wird der Ansatz auf 40°C abgekühlt und Initiator (6,7g Ammoniumperoxodisulfat, gelöst in 160g Wasser) zur Nachreaktion zugegeben. Zur Desodorierung wird die Dispersion in einem Reaktionskessel mit verdünnter Natronlauge auf einen pH-Wert von ca. 8 eingestellt und 10-15% des Dispersionswasser abdestilliert. Anschließend wird die Dispersion auf einen Feststoffgehalt von ca. 30% verdünnt. Danach wird die Dispersion filtriert.

18. Dispersionsherstellung Dispersion über Emulsionspolymerisation im Zulaufverfahren

In einem Glasreaktor werden 2370g Wasser und 5,0g Emulgator gemäß Tabelle unter Rühren auf 80°C erhitzt. In der Zwischenzeit wird eine Präemulsion bestehend aus 1800g Wasser, 64,9g Emulgator, 3,0g Ammoniumperoxodisulfat, 1245,6g Ethylacrylat, 532,8g Methylmethacrylat und 21,6g Methacrylsäure mit Hilfe eines hochscherenden Rührers hergestellt. Die für den Start der Reaktion bereitgestellte Initiatormenge (1,2g Ammoniumperoxodisulfat, gelöst in 30g Wasser) wird der Vorlage zugesetzt und die Präemulsion innerhalb vier Stunden bei 80°C der Vorlage zudosiert. Nach Zulaufende wird die entstandene Dispersion noch zwei Stunden bei 80°C gerührt, anschließend auf Raumtemperatur abgekühlt und mit verdünnter Natronlauge auf einen pH-Wert von ca. 8 eingestellt und 10-15% des

Dispersionswasser abdestilliert. Anschließend wird die Dispersion auf einen Feststoffgehalt von ca. 30% verdünnt. Anschließend wird die Dispersion filtriert.

Die erhaltenen Dispersion wurden auf die in der Tabelle angegebenen Eigenschaften geprüft. In der Tabelle sind die Analysenwerte der Dispersionen nach oben genannten Herstellungsbedingungen aufgeführt.

Dispersion	Feststoff- gehalt [%]	pH-Wert	dynamische Viskosität [mPa*s]	Teichen- größe r_{NS} [nm]	Kristallisation des Emulgators
16	30,9	8,3	<10	76	nein
17	29,6	8,3	<10	78	nein
18	30,2	8,3	<10	90	nein

19. Verwendung der Dispersion als Überzugsmittel:

a) Überzüge auf Kaliumchloridkristalle.

In einem Wirbelschichtgerät (GPCG 1, Fa. GLATT) werden 800g KCl-Kristalle (0,3 - 0,8 mm) mit einer Sprühsuspension aus 373,3 g erfindungsgemäßer Dispersion nach Beispiel 12, 112 g Talkum, 0,95 g Antischaumemulsion und 412 g gereinigtem Wasser überzogen. Die Zulufttemperatur beträgt 30°C und der Sprühdruk an der Düse (Durchmesser 1,2 mm) 2,0 bar. Die Sprühdauer beträgt ca. 90 min. Nach dem 16-stündigem Trocknen bei Raumtemperatur erhält man gleichmäßige überzogene Kristalle.

Die Freigabe der Kaliumchloridkristalle wurde über 6 Stunden im Paddlegerät bei 100Upm in 900mL Wasser gemessen. Der Gehalt an Kaliumchlorid wurde potentiometrisch bestimmt.

Das Freigabeprofil der mit erfindungsgemäßer Dispersion überzogenen Kaliumchloridkristalle lassen eine gleichmäßige Retadierung über 6h erkennen (siehe Abbildung 1/2).

20. Verwendung der Dispersion als Bindemittel :

Es werden Matrixtabletten mit einer Gesamtmasse von 600mg und einem Diprophyllingehalt von 150mg hergestellt. Für 1,2kg Matrixtabletten werden in der STEPHAN UM 12 300g Diprophyllin mit 400g Calciumhydrogenphosphat-dihydrat (0,1 - 0,2mm) gemischt und anschließend mit erfindungsgemäßer Dispersion nach Beispiel 12 angefeuchtet. Nach Trocknung bei 40°C über 6h wird die Tablettenmasse über ein 1mm - Sieb gegeben, mit 12g Magnesiumstearat vermischt und auf einer KORSCH - Exzenter-Tablettenpresse mit 10kN verpresst. Die resultierenden Tabletten glänzen leicht, besitzen gute mechanische Festigkeit und zeigen eine gleichmäßige Freigabegeschwindigkeit über 6 - 7 Stunden.

Das Freigabeprofil der Matrixtabletten mit Diprophyllin zeigt ebenfalls eine gleichmäßige Retadierung (Abbildung 2/2). Die Wirkstofffreigabe wurde über 6 Stunden im Paddlegerät bei 50Upm in 900mL Wasser mit einem UV-VIS - Spektrometer Perkin-Elmer Lambda 20 bei 274nm bestimmt.

PATENTANSPRÜCHE

1. Dispersion, geeignet zur Verwendung als Überzugs- und Bindemittel für Arzneiformen, mit einem Feststoffgehalt von 10 - 70 Gew.-% bestehend aus
 - a) 90 bis 99 Gew.-% eines Methacrylat-Copolymeren, das zu mindestens zu 90 Gew.-% aus (Meth)acrylat-Monomeren mit neutralen Resten besteht und eine Glastemperatur T_g von - 20 °C bis + 20 °C bestimmt nach der DSC-Methode und
 - b) 1 - 10 Gew.-% eines nichtionischen Emulgators mit einem HLB-Wert von 15, 2 bis 17,3.
2. Dispersion nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Methacrylat-Copolymer zu 20 bis 50 Gew.-% aus Methylmethacrylat, 80 bis 50 Gew.-% Ethylacrylat und gegebenenfalls zu 0 bis 10 Gew.-% Methacrylsäure besteht.
3. Dispersion nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß der nichtionische Emulgator ausgewählt wird aus Substanzgruppe der ethoxylierten Fettsäureester oder -ether, ethoxylierten Sorbitanether, ethoxylierten Alkylphenole, Glycerin- oder Zuckerester oder Wachsderivate.

4. Dispersion nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß der nichtionische Emulgator ausgewählt wird aus der Gruppe Polyoxyethylenglycerinmonolaurat, Polyoxyethylenglycerinmonostearat, Polyoxyethylen-20-cetylstearat, Polyoxyethylen-25-cetylstearat, Polyoxyethylen(25)oxypropylenmonostearat, Polyoxyethylen-20-sorbitanmonopalmitat, Polyoxyethylen-16-tert.oktylphenol, Polyoxyethylen-20-cetylether, Polyethylenglykol(1000)monocetylether, ethoxyliertes Rizinusöl, Polyoxyethylensorbitol-Wollwachs-Derivate, Polyoxyethylen(25)propylenglykolstearat, Polyoxyethylensorbitester, Polyoxyethylen-25-cetylstearat, Polyoxyethylen-20-sorbitanmonopalmitat, Polyoxyethylen-16-tert.oktylphenol und Polyoxyethylen-20-cetylether
5. Verfahren zur Herstellung einer Dispersion nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 in an sich bekannter Weise durch Emulsionspolymerisation.
6. Verwendung einer Dispersion nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 als Überzugs- oder Bindemittel zur Herstellung von Arzneimitteln.

7. Verwendung nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß die überzogenen oder gebundenen Arzneimittel einen der Wirkstoffe Morphin und dessen Derivate, Tramadol, Acetylsalicylsäure, Diclofenac, Indometacin, Lonazolac, Ibuprofen, Ketoprofen, Propyphenazon, Naproxen, Paracetamol, Flurbiprofen, Dimetinden, Chinidin, Metoprolol, Propranolol, Oxprenolol, Pindolol, Atenolol, Metoprolol, Disopyramid, Verapamil, Diltiazem, Gallopamil, Nifedipin, Nicardipin, Nisoldipin, Nimodipin, Amlodipin, Theophyllin, Salbutamol, Terbutalin, Ambroxol, Aminophyllin, Cholintheophyllinat, Pyridostigmin, Piretanid, Furosemid, Pentoxifyllin, Naftidrofuryl, Buflomedil, Xantinolnicotinat, Bencyclan, Allopurinol, Norephedrin, Clorphenamin Isosorbidmononitrat, Isosorbiddinitrat, Glyceroltrinitrat, Molsidomin, Bezafibrat, Fenofibrat, Gemfibrozil, Cerivastatin, Pravastatin, Fluvastatin, Lovastatin, Atorvastatin, Simvastatin, Xantinol, Metoclopramid, Amitriptylin, Dibenzepin, Venlafaxin, Thioridazin, Oxazepam, Lithium, Nitrofurantoin, pflanzliche Trockenextrakt, Ascorbinsäure und Kalium und deren pharmazeutisch verwendete Salze enthalten.
8. Arzneiform, enthaltend einen pharmazeutischen Wirkstoff, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff mit einem Emulsionspolymerisat gebunden oder überzogen ist, das aus einer Dispersion nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5 durch Trocknen erhalten wurde.

This Page Blank (uspto)

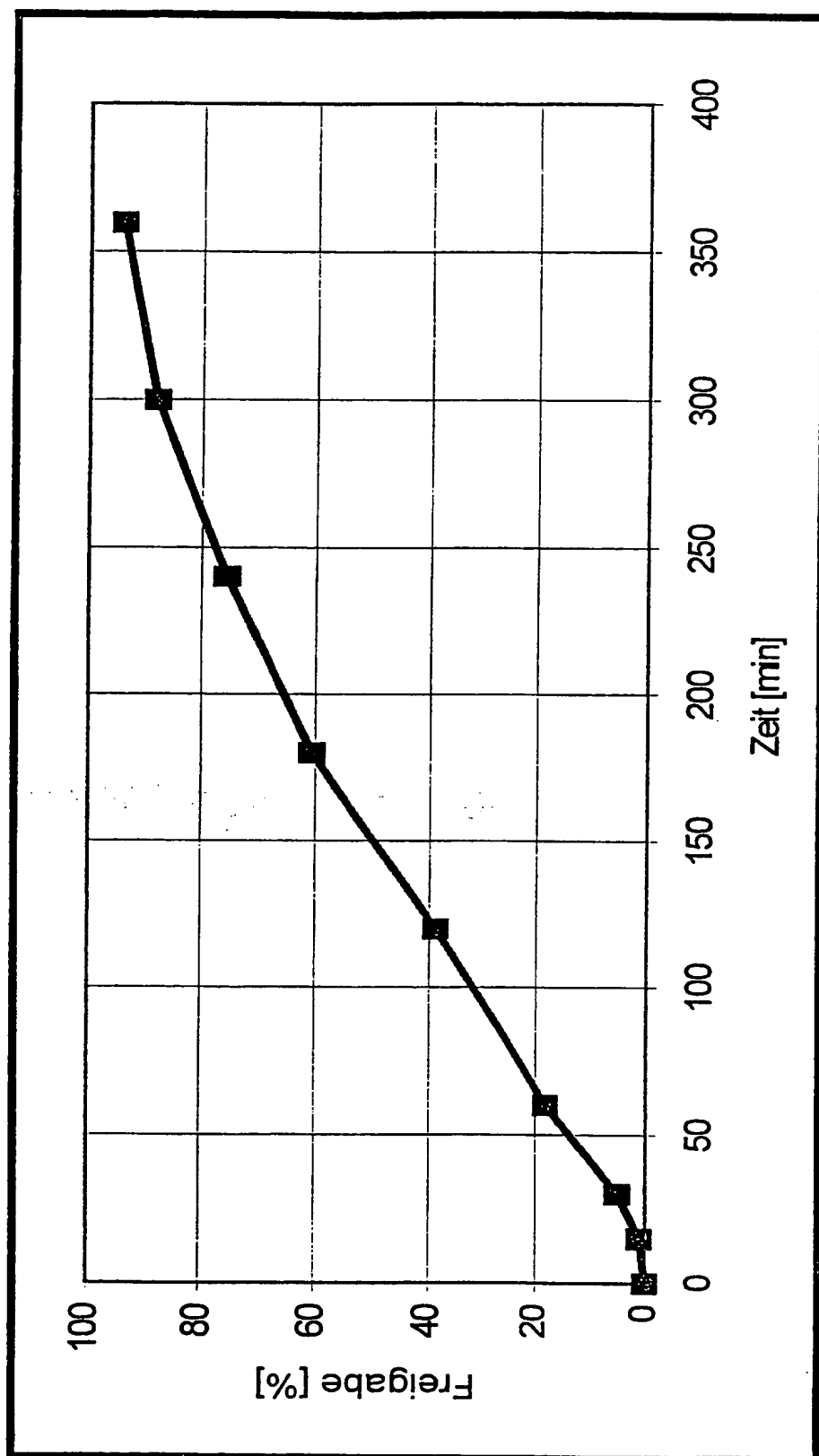


Abbildung 1/2: Freigabekurve von KCl-Kristallen, überzogen mit erfindungsgemäßer Dispersion

This Page Blank (uspto)

2/2

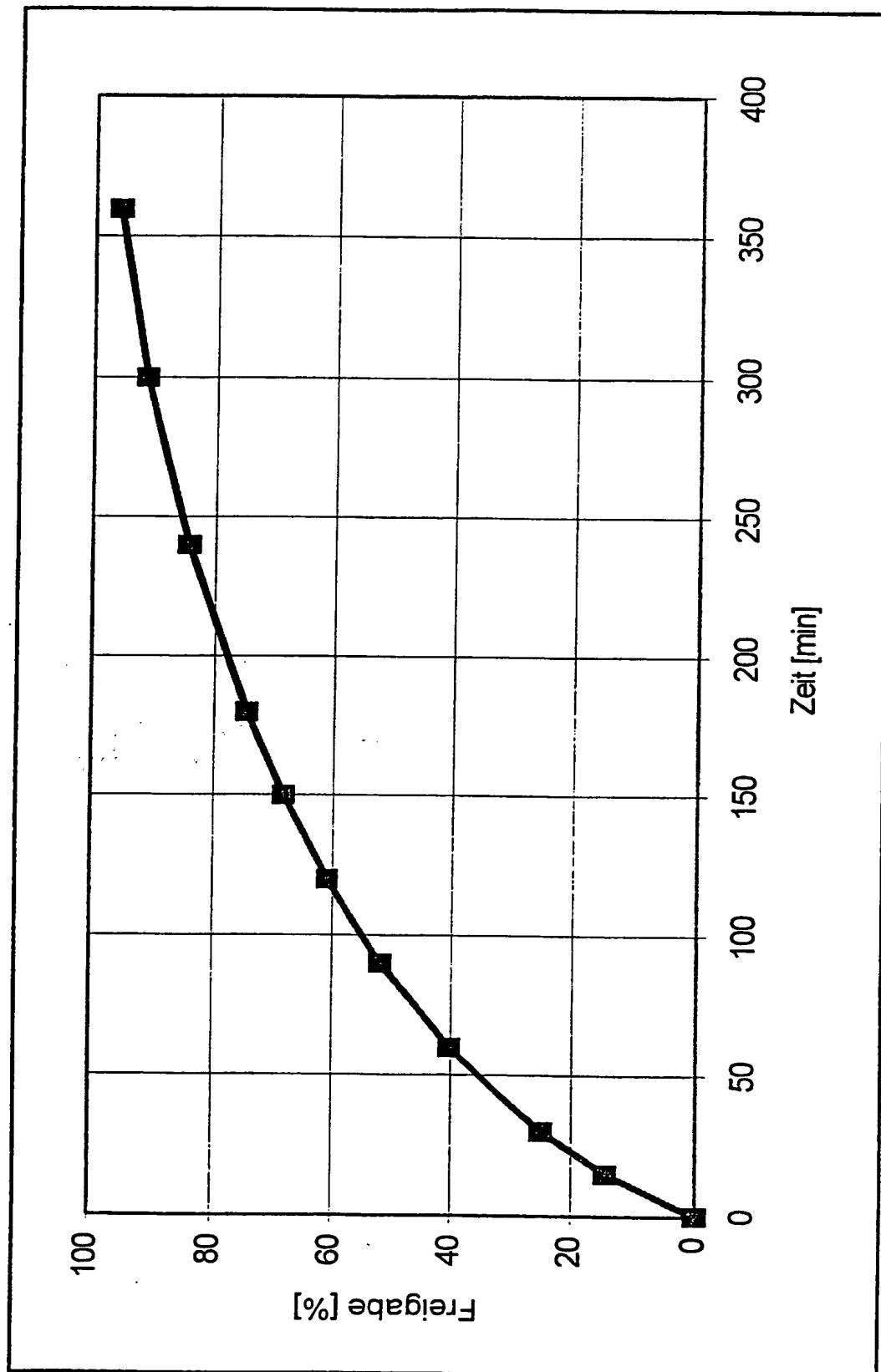


Abbildung 2/2: Freigabekurve der Diprophyllin-Matrixtabletten

This Page Blank (uspto)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 01/01108

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C08L33/06 A61K9/20 A61K9/32		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C08L A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 01 113322 A (TOMOAKI FUKUDA;OTHERS: 01) 2 May 1989 (1989-05-02) the whole document	1,2
X	& DATABASE WPI Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 1989-175279 abstract	1,2
A	--- GÖPFERICH, A. ET AL.: "The influence of endogenous surfactant on the structure and drug-release properties of Eudragit NE30D-matrices" J. OF CONTROLLED RELEASE, vol. 18, no. 2, 1992, pages 133-144, XP000247010 Amsterdam cited in the application the whole document ---	1-8
-/-		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>* Special categories of cited documents:</p> <p>*A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>*E* earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>*L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>*O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>*P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>*X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>*Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>*8* document member of the same patent family</p> </div> </div>		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
30 April 2001		08/05/2001
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer <div style="text-align: center; font-weight: bold;">Kraill, G</div>

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. Patent Application No

PCT/EP 01/01108

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 315 218 A (SANDOZ AG ; LOHMANN THERAPIE SYST LTS (DE)) 10 May 1989 (1989-05-10) page 4, line 9 - line 16 -----	1-8
A	DE 199 18 435 A (ROEHM GMBH) 27 January 2000 (2000-01-27) page 4, line 14 - line 21 -----	1-8

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Intern. Application No

PCT/EP 01/01108

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
JP 01113322 A	02-05-1989	NONE	
EP 0315218 A	10-05-1989	AT 98876 T	15-01-1994
		CY 1980 A	05-09-1997
		AT 89750 T	15-06-1993
		AT 103819 T	15-04-1994
		AT 84975 T	15-02-1993
		AU 607496 B	07-03-1991
		AU 1662688 A	20-10-1988
		AU 578275 B	20-10-1988
		AU 4065085 A	24-09-1985
		CA 1257837 A	25-07-1989
		DE 3587048 A	11-03-1993
		DE 3587048 T	03-06-1993
		DE 3587358 A	01-07-1993
		DE 3587698 D	03-02-1994
		DE 3587698 T	28-04-1994
		DE 3587794 D	11-05-1994
		DE 3587794 T	04-08-1994
		DK 324587 A	25-06-1987
		DK 324687 A, B,	25-06-1987
		DK 502985 A	31-10-1985
		WO 8503878 A	12-09-1985
		EP 0155229 A	18-09-1985
		EP 0315217 A	10-05-1989
		EP 0315219 A	10-05-1989
		GR 850507 A	28-06-1985
		HK 157896 A	30-08-1996
		HK 220096 A	03-01-1997
		HU 41644 A	28-05-1987
		HU 197847 B	28-06-1989
		IE 61754 B	30-11-1994
		IE 69475 B	18-09-1996
		IE 69569 B	02-10-1996
		IE 940083 L	01-09-1985
		IL 74446 A	29-11-1990
		IL 89251 A	29-11-1990
		JP 2540019 B	02-10-1996
		JP 7048253 A	21-02-1995
		JP 6067835 B	31-08-1994
		JP 61501324 T	03-07-1986
		KR 9210392 B	27-11-1992
		NZ 211248 A	28-10-1988
		PH 24392 A	13-06-1990
		PT 80033 A, B	01-03-1985
		US 5593686 A	14-01-1997
		ZA 8501587 A	29-10-1986
		ES 541972 D	16-11-1987
		ES 8800609 A	01-02-1988
DE 19918435 A	27-01-2000	AU 4781599 A	14-02-2000
		WO 0005307 A	03-02-2000

This Page Blank (uspto)

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 7 C08L33/06 A61K9/20 A61K9/32		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 C08L A61K		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, WPI Data, PAJ		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	JP 01 113322 A (TOMOAKI FUKUDA; OTHERS: 01) 2. Mai 1989 (1989-05-02) das ganze Dokument	1,2
X	& DATABASE WPI Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 1989-175279 Zusammenfassung	1,2
A	GÖPFERICH, A. ET AL.: "The influence of endogenous surfactant on the structure and drug-release properties of Eudragit NE30D-matrices" J. OF CONTROLLED RELEASE, Bd. 18, Nr. 2, 1992, Seiten 133-144, XP000247010 Amsterdam in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument	1-8
--- -/-		
<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen		<input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist		*T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist *Z* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 30. April 2001		Absendedatum des internationalen Recherchenberichts 08/05/2001
Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Krail, G

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Intern. Aktenzeichen

PCT/EP 01/01108

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 0 315 218 A (SANDOZ AG ;LOHMANN THERAPIE SYST LTS (DE)) 10. Mai 1989 (1989-05-10) Seite 4, Zeile 9 - Zeile 16 ---	1-8
A	DE 199 18 435 A (ROEHM GMBH) 27. Januar 2000 (2000-01-27) Seite 4, Zeile 14 - Zeile 21 -----	1-8

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/01108

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
JP 01113322	A	02-05-1989	KEINE		
EP 0315218	A	10-05-1989	AT	98876 T	15-01-1994
			CY	1980 A	05-09-1997
			AT	89750 T	15-06-1993
			AT	103819 T	15-04-1994
			AT	84975 T	15-02-1993
			AU	607496 B	07-03-1991
			AU	1662688 A	20-10-1988
			AU	578275 B	20-10-1988
			AU	4065085 A	24-09-1985
			CA	1257837 A	25-07-1989
			DE	3587048 A	11-03-1993
			DE	3587048 T	03-06-1993
			DE	3587358 A	01-07-1993
			DE	3587698 D	03-02-1994
			DE	3587698 T	28-04-1994
			DE	3587794 D	11-05-1994
			DE	3587794 T	04-08-1994
			DK	324587 A	25-06-1987
			DK	324687 A, B,	25-06-1987
			DK	502985 A	31-10-1985
			WO	8503878 A	12-09-1985
			EP	0155229 A	18-09-1985
			EP	0315217 A	10-05-1989
			EP	0315219 A	10-05-1989
			GR	850507 A	28-06-1985
			HK	157896 A	30-08-1996
			HK	220096 A	03-01-1997
			HU	41644 A	28-05-1987
			HU	197847 B	28-06-1989
			IE	61754 B	30-11-1994
			IE	69475 B	18-09-1996
			IE	69569 B	02-10-1996
			IE	940083 L	01-09-1985
			IL	74446 A	29-11-1990
			IL	89251 A	29-11-1990
			JP	2540019 B	02-10-1996
			JP	7048253 A	21-02-1995
			JP	6067835 B	31-08-1994
			JP	61501324 T	03-07-1986
			KR	9210392 B	27-11-1992
			NZ	211248 A	28-10-1988
			PH	24392 A	13-06-1990
			PT	80033 A, B	01-03-1985
			US	5593686 A	14-01-1997
			ZA	8501587 A	29-10-1986
			ES	541972 D	16-11-1987
			ES	8800609 A	01-02-1988
DE 19918435	A	27-01-2000	AU	4781599 A	14-02-2000
			WO	0005307 A	03-02-2000

This Page Blank (uspto)

**VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT
AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS**

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 10011958/PAT/WeS/G1	WEITERES VORGEHEN Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 02/02/2001	siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5 (Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 10/03/2000
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 01/01108		
Anmelder RÖHM GMBH & CO. KG		

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 3 Blätter.



Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1. Grundlage des Berichts

- a. Hinsichtlich der **Sprache** ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.



Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b)) durchgeführt worden.

- b. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale Recherche auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das



in der internationalen Anmeldung in Schriftlicher Form enthalten ist.



zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.



bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.



bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.



Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.



Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfaßten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

2. ☐ **Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen** (siehe Feld I).

3. ☐ **Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung** (siehe Feld II).

4. Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung



wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.



wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

5. Hinsichtlich der Zusammenfassung



wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.



wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld III angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

6. Folgende Abbildung der **Zeichnungen** ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. _____



wie vom Anmelder vorgeschlagen



weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.



weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.



keine der Abb.

This Page Blank (uspto)

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C08L33/06 A61K9/20 A61K9/32

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RESEARCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C08L A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	JP 01 113322 A (TOMOAKI FUKUDA;OTHERS: 01) 2. Mai 1989 (1989-05-02) das ganze Dokument	1,2
X	& DATABASE WPI Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 1989-175279 Zusammenfassung	1,2
A	GÖPPERICH, A. ET AL.: "The influence of endogenous surfactant on the structure and drug-release properties of Eudragit NE30D-matrices" J. OF CONTROLLED RELEASE, Bd. 18, Nr. 2, 1992, Seiten 133-144, XP000247010 Amsterdam in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument	1-8

-/-



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

30. April 2001

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

08/05/2001

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Krail, G

This Page Blank (uspto)

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 0 315 218 A (SANDOZ AG ; LOHMANN THERAPIE SYST LTS (DE)) 10. Mai 1989 (1989-05-10) Seite 4, Zeile 9 - Zeile 16 -----	1-8
A	DE 199 18 435 A (ROEHM GMBH) 27. Januar 2000 (2000-01-27) Seite 4, Zeile 14 - Zeile 21 -----	1-8

This Page Blank (uspto)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 01/01108

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
JP 01113322	A	02-05-1989	NONE		
EP 0315218	A	10-05-1989	AT	98876 T	15-01-1994
			CY	1980 A	05-09-1997
			AT	89750 T	15-06-1993
			AT	103819 T	15-04-1994
			AT	84975 T	15-02-1993
			AU	607496 B	07-03-1991
			AU	1662688 A	20-10-1988
			AU	578275 B	20-10-1988
			AU	4065085 A	24-09-1985
			CA	1257837 A	25-07-1989
			DE	3587048 A	11-03-1993
			DE	3587048 T	03-06-1993
			DE	3587358 A	01-07-1993
			DE	3587698 D	03-02-1994
			DE	3587698 T	28-04-1994
			DE	3587794 D	11-05-1994
			DE	3587794 T	04-08-1994
			DK	324587 A	25-06-1987
			DK	324687 A, B,	25-06-1987
			DK	502985 A	31-10-1985
			WO	8503878 A	12-09-1985
			EP	0155229 A	18-09-1985
			EP	0315217 A	10-05-1989
			EP	0315219 A	10-05-1989
			GR	850507 A	28-06-1985
			HK	157896 A	30-08-1996
			HK	220096 A	03-01-1997
			HU	41644 A	28-05-1987
			HU	197847 B	28-06-1989
			IE	61754 B	30-11-1994
			IE	69475 B	18-09-1996
			IE	69569 B	02-10-1996
			IE	940083 L	01-09-1985
			IL	74446 A	29-11-1990
			IL	89251 A	29-11-1990
			JP	2540019 B	02-10-1996
			JP	7048253 A	21-02-1995
			JP	6067835 B	31-08-1994
			JP	61501324 T	03-07-1986
			KR	9210392 B	27-11-1992
			NZ	211248 A	28-10-1988
			PH	24392 A	13-06-1990
			PT	80033 A, B	01-03-1985
			US	5593686 A	14-01-1997
			ZA	8501587 A	29-10-1986
			ES	541972 D	16-11-1987
			ES	8800609 A	01-02-1988
DE 19918435	A	27-01-2000	AU	4781599 A	14-02-2000
			WO	0005307 A	03-02-2000

This Page Blank (4.)